Ein Ganglioneurom der Nebenniere,

zugleich

ein Beitrag zur Lehre der Ganglioneurome.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

hohen medizinischen Fakultät

an der

Ruprechts-Karls-Universität zu Heidelberg

vorgelegt von

Georg Hook

aus Viernheim.

Mit 1 Textabbildung.

Wiesbaden.

Verlag von J. F. Bergmann.

1911.



Ein

Ganglioneurom der Nebenniere,

zugleich

ein Beitrag zur Lehre der Ganglioneurome.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

hohen medizinischen Fakultät

an der

Ruprechts-Karls-Universität zu Heidelberg

vorgelegt von

Georg Hook

aus Viernheim.

Mit 1 Textabbildung.

Wiesbaden.

Verlag von J. F. Bergmann.

1911.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg.

Dekan: Prof. Dr. Menge.

Referent: Prof. Dr. Ernst.

1910.

Buchdruckerei von Carl Ritter, G. m. b. H. in Wiesbaden.

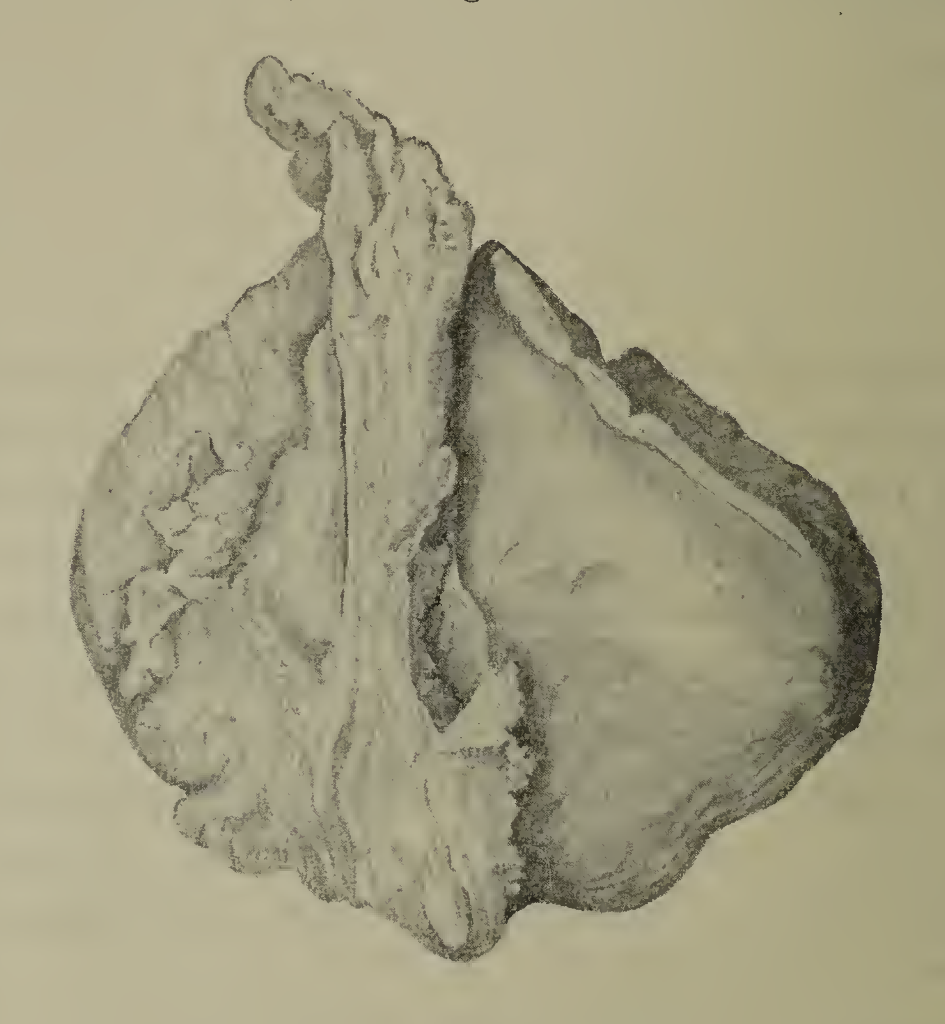
Von der Lehre der Geschwülste hatte wohl stets die Frage über die Entstehung das grösste Interesse. Allgemein darf gesagt werden, dass so wenig Tumoren im ganzen etwas einheitliches darstellen, ebenso wenig ihre Ätiologie nicht einheitlicher Natur ist. Der Begriff »der Geschwulst« (Tumor, Blastom) ist ja in neuerer Zeit immer schärfer umgrenzt worden. Viele Neubildungen, denen früher ohne weiteres der Tumorcharakter zugesprochen wurde, sind heute von den »echten Geschwülsten« abgetrennt worden. Und so wird später auch die Frage aufzuwerfen sein, ob wir es bei unserem Falle wirklich mit einem Blastom zu tun haben. Im Mittelpunkt der Geschwulstdefinition steht der Begriff der »Autonomie«.

Die Geschwulst fügt sich nicht in den Bauplan des Organismus ein, sie ist selbständig in bezug auf Wachstum und Funktion (soweit überhaupt noch vorhanden). Wenn auch in bezug auf die morphologische Struktur und eine eventuelle Funktion weitgehende Übereinstimmungen mit den normalen Ausgangsgeweben vorhanden sein können, so bleiben die Leistungen doch im allgemeinen hinter diesen zurück. Das wesentliche ist aber, dass diese Leistungen nicht zweckmässig dem Organismus zugute kommen, sondern dass die Geschwulst gewissermassen »parasitisch« die Nährstoffe, die sie dem Mutterboden entzieht, zur zügellosen Proliferation seiner Elemente verwertet.

Zwar sehen wir starke Proliferationen unter Umständen auch bei Neubildungen, die wir heute als regenerative, hyperplastische oder entzündliche von den blastomatösen abtrennen, und zwar weil hier die Autonomie fehlt und hier doch ein Bauzweck der Neubildung, sei er ein Gewebsersatz oder eine Abwehrreaktion, zu kommt.

Viel schwieriger ist es, die Grenze zu ziehen zwischen örtlichen Organmissbildungen (Hamartien und Chorista) und echten Geschwülsten, zumal diese ja häufig von Gewebsversprengungen ihren Ausgang nehmen können. Darauf wird bei der Bewertung der hier zu beschreibenden Neubildung später zurückzukommen sein.

Wenn so das geschwulstmässige Wachstum durch seine Autonomie sich scharf von dem regenerativen scheidet, so lassen sich Parallelen zwischen beiden aufstellen, wozu gerade unsere Beobachtung verlockt.



Die Regenerationskraft ist eine Funktion der Differenzierung der Gewebe, als je indifferenter das Gewebe, um so grösser ist seine Regenerationsfähigkeit, je höher differenziert und entwickelt, um so schwerer ist ein Gewebsersatz möglich. Das einfache Bindegewebe regeneriert sehr rasch und ausgiebig, das hochentwickelte Nervengewebe nur wenig oder gar nicht. Ganz analog sehen wir, dass die Häufigkeit von Geschwülsten mit der Höhe der geweblichen Differenzierung abnimmt. So häufig die einfachen Bindesubstanzgeschwülste sind, desto seltener sind die aus nervösen Elementen aufgebauten Tumoren.

Es ist demnach kein Zufall, dass die Geschwulstform, von denen wir einen Fall hier genauer mitteilen wollen, die Ganglioneurome, zu den grossen Seltenheiten gehören. Denn sie setzen sich zusammen aus den in bezug auf die Gewebsdifferenzierung mit am höchsten stehenden Ganglienzellen und aus (markhaltigen und marklosen) Nervenfasern.

Es sind früher eine Reihe von Geschwülsten an Nerven als Neurome bezeichnet worden, die nach ihrer Zusammensetzung den gewöhnlichen Bindesubstanzgeschwülsten zuzurechnen sind. Die Kenntnis der echten Ganglioneurome ist noch nicht sehr alt.

Virchow, der als erster für eine Reihe von Tumoren den nervösen Charakter nachwies, indem er zeigte, dass sie vorwiegend aus grauen Nervenfasern bestanden, hat eigentlich die Gruppe der Neurome geschaffen. Aber selbst Virchow noch liess die Frage offen, ob z. B. an einem Sympathicus-Ganglion oder an einem ausgebildeten Nerven eine wirkliche Ganglienzellenneubildung entstehen könne. Es lagen zwar einzelne Berichte von Bischoff, Günsburg, Klebs, Weichselbaum vor, aber sie fanden keine Beachtung.

Der erste einwandsfreie Fall eines echten Ganglioneuroms dürfte 1870 in Virchows Archiv, Bd. 49 von Loretz beschrieben sein. Seitdem sind mehr und mehr Fälle bekannt geworden, und soweit ich die Literatur überschauen kann, sind bis heute einschliesslich des hier zu beschreibenden Präparates im ganzen 34 Fälle bekannt, worüber im Laufe dieser Arbeit eine Statistik aufgestellt werden soll.

Was ist nun die Zusammensetzung eines Ganglioneuroms?

Ribbert sagt in seiner Lehre über die Geschwülste, dass es reine echte Neurome nicht gibt, und dass derartige Geschwülste nur im Zusammenhange mit Ganglienzellen entstünden; denn Nervenfasern können nur aus praeexistenten Ganglienzellen, ihren Mutterzellen, gebildet werden. Dieser Satz dürfte von den Anhängern der autogenen (diskontinuierlichen) Nervenregeneration bestritten werden. Doch stehen ja die meisten Autoren auch bei der Regenerationsfrage auf dem Standpunkt, dass sie nur kontinuierlich vom zentralen Stumpf aus vor sich ginge.

Je nachdem nun in derartigen Tumoren ein Reichtum von Ganglienzellen oder Nervenfasern oder von Bindegewebe vorhanden war, nannte man den Tumor Ganglioneurom, Neuroma gangliocellulare, Fibroneuroma gangliocellulare.

Bevor ich auf die Histologie dieser seltenen Geschwulstform, ihr Vorkommen etc. eingehe, will ich die genaue Beschreibung des von mir beobachteten Falles geben, um dann darnach im Zusammenhang darüber zu berichten.

Es handelte sich um einen 14jährigen Jungen E. B., der wegen akuter Osteomyelitis der rechten Tibia und eiteriger rechtsseitiger Gonitis mit metastatischen Abszessen in den Lungen und Nieren in die Heidelberger chirurg. Klinik eingeliefert wurde. Seine Krankengeschichte war kurz folgende: Erkrankt

am 1. III. 1908; aufgen. in die chirurg. Klinik am 9. III. 1908. Tibia r. sofort aufgemeiselt; 18. III. Kniegelenk eröffnet, seit 19. III. heftige Atembeschwerden, Embolie? Perforierter Lungenabszess, viel Albumen im Urin. Der Patient starb am 20. III. 1908. Die im pathologischen Institute vorgenommene Sektion ergab folgenden

Befund:

Gut entwickelte männliche Leiche, geringes Fettpolster. Hirnsektion ergab keinen pathologischen Befund. Pyothorax links (2 l Eiter). Vordere Tibiacorticalis rechts unten entfernt, Exkochleation des Knochenmarks. R. Kniegelenk drainiert. Eitrige Synovitis rechts. Metastatische multiple Lungenabszesse, eitrige Infarkte in beiden Lungen bes. links. Links Empyem der Pleura (2 l), Kompressionsatelektase der Lunge. Sero-fibrinöse Ileuritis rechts. Drüsenabszess vor der Trachea. — R. eitriger Niereninfarkt. L. Nebenniere ungefähr normal gross, Oberfläche körnig; Rinde gelblich, Mark bräunlich. Zwischen Fett und fibröser Kapsel der linken Niere ein flaches Hämatom. Auf dem Schnitt deutliche Zeichnung von Mark und Rinde. In einem Markkegel ein ovalärer zentral eingeschmolzener, gelblicher 1 mm breiter Streifen.

R. Nebenniere wie links; an der Unterfläche sitzt eine über wallnussgrosse, derbe weissliche Geschwulst, die von der Nierenfettkapsel sich leicht losschälen lässt, hier abgeplattet ist. Auf einem Schnitt durch die Nebenniere schiebt sie sich keilförmig in die Substanz hinein. Sie ist scharf abgegrenzt, misst in grösster Ausdehnung 4 $^1/_2$ cm, Breite 3 cm, Dicke 1 cm. Auf dem Schnitt ist sie markig, weiss, undeutlich faserig. Sie ist also grösser als die eigentliche Nebenniere und wiegt mit dieser 21 gr. In der rechten Niere ein keilförmiger, zentral vereiterter Infarkt. Leber keine pathologische Veränderung. Beckenorgane nichts pathologisches.

Fassen wir nochmals kurz das Sektionsergebnis zusammen, so fand sich:

Freilegung des Markes der rechten Tibia, daneben noch eine akute eiterige Osteomyelitis bis zum Epiphysenknorpel. Eine eiterige Synovitis des rechten Kniegelenks. Multiple metastatische Infarkte z. T. in Abscedierung in beiden Lungen, besonders links. Linksseitiges Empyem mit Kompressionsatelektase der Lunge. Pleuritis sero-fibrinosa rechts. Rechts eiteriger Niereninfarkt; beiderseits Papillarabszesse in den Nieren. Cystitis hämorrhagica, Hämatom unter der linken Nierenfettkapsel. (Punktion?) Tumor der rechten Nebenniere. (Fibrom?)

Ich beginne mit der makroskopischen Beschreibung der Geschwulst. Wie aus dem Sektionsprotokoll hervorgeht, wurde bei einem an akuter eiteriger Osteomyelitis verstorbenen 14 jährigen Jungen als Nebenbefund ein etwas mehr als wallnussgrosser, mit der rechten Nebenniere z. T. zusammenhängender Tumor gefunden. Die Geschwulst war im übrigen scharf abgrenzbar, nirgends besonders adhärent. Tumorähnliche Knoten waren in der Umgebung nicht zu finden. Die Neubildung sass an der Unterfläche der rechten Nebenniere und ragte mit

einem Teile ihrer Masse in dieselbe hinein. Wie ein Keil schob sich der Tumor in die Nebenniere hinein, und diese selbst bedeckte kappenförmig mit 2 Lamellen teilweise die Geschwulst. Mit der rechten Niere zeigten sich keinerlei innigere Beziehungen, doch ist interessant zu erfahren, dass die dem oberen Nierenpol zugekehrte Tumorfläche ziemlich konkav war, der gutartige Charakter unserer Geschwulst also durch die Anpassung an seine Umgebung schon hieraus resultiert.

Eine gute Vorstellung der Neubildung, besonders über deren Verhalten zur Nebenniere, können wir uns aus der beigelegten Figur machen. Diese zeigt in nur wenig vergrössertem Masstabe nach rechts hin (von der Leiche aus gesehen) den mit Bindegewebe und Fett überzogenen Anteil der rechten Nebenniere, und nach der medialen Seite zu den glatten festen Tumor. Die Oberfläche liesse nach der Zeichnung eine scharfe Grenze zwischen Geschwulst und Glandula suprarenalis eigentlich vermuten, doch die Schnittfläche zeigte, wie der Tumor in die Substanz der Nebenniere hineingeschoben war, sodass diese dadurch an der Eintrittsstelle gewissermassen in 2 Lamellen gespalten war, die sich ein kurzes Stück vom Tumor abheben liessen.

Angesichts der glatten Oberfläche, der derben Konsistenz und der auf dem Schnitte sichtbaren Faserbündel der Geschwulst, wurde dieselbe zunächst makroskopisch als ein Fibrom aufgefasst. Konnte so der makroskopische Befund der Neubildung relativ wenige markante Zeichen darbieten, so war der mikroskopische Bau derselben um so überraschender und teilweise auch schwieriger zu deuten.

Vielleicht darf noch gesagt werden, dass man bei der relativen Häufigkeit von Ganglioneuromen gerade in der Nebennierengegend und dem Umstand, dass Nebennierenfibrome bisher nicht beobachtet sind, die richtige Diagnose hätte vielleicht schon makroskopisch vermuten können.

Hervorzuheben wäre noch, dass in keiner Weise eine Beziehung zum Bauchsympathikus oder Plexus solaris makroskopisch nachgewiesen werden konnte. Bevor wir den mikroskopischen Aufbau kennen lernen, ist die in Anwendung gebrachte Technik kurz anzugeben.

Der Tumor wurde mitsamt der rechten Nebenniere in Formol gehärtet. Einige Stücke zuvor herausgeschnitten und in Müllerscher Flüssigkeit bezw. Alkohol fixiert. Nach der Härtung wurden Blöcke aus der Geschwulst selbst, andere aus der Verbindungsstelle mit der Nebenniere entnommen und in Celloidin und Paraffin eingebettet. Für die Fettfärbung mit Sudan III und die Achsenzylinderdarstellung mittels der Bielschowskyschen Methode wurden Gefrierschnitte angefertigt.

Gefärbt wurden die Schnitte mit: Hämatoxylin-Eosin, Alaunkarmin, Weigerts Markscheidenfärbung, Palsche Färbung, van Gieson, Sudan III, Bielschowsky, Kresylviolett, Methylgrün-Pyronin, polychromen Methylenblau, der Silberimprägnation nach Cajal (im Block). Ausserdem wurde auf chromaffine Zellen von dem Müller-Material mit negativem Ergebnis untersucht.

Die mikroskopischen Befunde in den verschiedenen Präparaten fasse ich bei der Darstellung zusammen.

Aus den Schnitten des Tumors in Verbindung mit der Nebenniere geht schon bei schwacher Vergrösserung hervor, dass die Neubildung keilförmig zwischen die Nebenniere eingeschoben ist und sehr bald nach dem Eindringen sehr fest derselben verbunden ist. Eine deutliche aus Bindegewebe, reichlichem Fett und Gefässen bestehende Kapsel umgibt die Geschwulst. An den Stellen, wo die Geschwulst in die Nebenniere eindringt, als auch in deren Kapsel, finden wir regellos an verschiedenen Stellen Reste von Nebennierenrindengewebe. An der Eintrittsstelle der Geschwulst liegt zwischen ihr und der Nebenniere ein ca. hanfkorngrosses selbständiges Rindenknötchen von exquisit strahligem Bau.

Eine genauere Betrachtung bei starker Vergrösserung zeigt nun, dass wir es im wesentlichen mit einem Flechtwerk von in verschiedener Richtung verlaufender und sich kreuzender Nervenfasern einerseits und zahlreichen mitunter sehr verschiedene Merkmale zeigenden Ganglienzellen andererseits zu tun haben. Meist verlaufen die Fasern in kleineren oder gröberen Bündel, diese sich durchflechtend oder kreuzend; oft parallel mit den Gefässen ziehend.

Was zunächst die Ganglienzellen angeht, so ist folgendes zu sagen:

Dieselben liegen z. T. isoliert in dem Tumor zerstreut, meistens aber in grösseren Haufen zu 5—10—15 sogar bis zu 25 nahe beisammen. Derartige Gruppen von Ganglienzellen liegen sowohl im Inneren, als auch nach der Oberfläche zu. Die Gestalt der Ganglienzellen ist nicht einheitlich; neben vielen rundlich ovalen sind auch ganz unregelmässig begrenzte, mitunter eckige zu beobachten. Sehr auffällig sind ihre Grössenunterschiede. Nur wenige bieten die Grösse von Lymphocyten, die meisten sind ungefähr so gross wie die Ganglienzellen eines Spinalganglions, wieder andere haben einen noch grösseren Umfang. In der Regel haben wir es mit grossen hellen Gebilden zu tun, mit homogenem Aussehen, teilweise mit Nisslschen Schollen, andere ohne solche; besonders gegen die Peripherie der Zellen hin ist die schollige Struktur

deutlich zu erkennen. Mehr hervor treten die Nisslschen Körner nach der Kresylviolett- und van Giesonfärbung, nur angedeutet mit polychromem Methylenblau. Pigmente oder Fett sind in den Ganglienzellen nicht nachzuweisen. Der grosse blasige Kern liegt in der Regel exzentrisch mit grossem Kernkörperchen, welch letzteres fast stets nach der Peripherie des Kernes hin liegt. Die Zahl der Kerne jeder einzelnen Zelle ist verschieden; die wenigsten besitzen nur einen Kern. Weitaus die Mehrzahl der Zellen hat 2 grosse Kerne, andere haben 3, 4, 5 und sogar 6 Kerne aufzuweisen. Kern und Kernkörperchen besitzen gute Färbbarkeit. Ausser dem Kernkörperchen zeigen zahlreiche Kerne noch Chromatinkörner.

Eine kernführende Hülle ist an den meisten Ganglienzellen zu beobachten. Viele Zellen lassen verschiedene Stadien regressiver Metamorphosen erkennen, und wir können angesichts dieser Veränderungen, wie Beneke dies tut, verschiedene Altersstufen unterscheiden.

Das Protoplasma einer Reihe von Zellen hat mehr homogene Beschaffenheit, andere Zellen haben ihre Färbbarkeit mehr oder weniger eingebüsst, eine 3. Gruppe ist nur noch im Besitze von spärlichen Kernresten. Bei anderen Zellen sind die Nisslschen Schollen vom Zentrum aus gegen die Peripherie hin verloren gegangen, so dass nur an der Peripherie ein Schollenkranz auftritt. Auch Vakuolenbildungen und Schrumpfungsprozesse in einzelnen Ganglienzellen können beobachtet werden. Die stärkste Degeneration bieten wohl die Zellen, die nur noch als ein Hauch in dem übrigen intensiv gefärbten Material hervortreten und Merkmale völliger Zellauflösung zur Schau tragen. Sehr merkwürdig ist auch das Auftreten kleiner, scharf begrenzter schwarzer Körner im Plasma der Ganglienzellen nach der Weigertschen und Palschen Markscheidenfärbung. Knauss hält diese Erscheinung für eine dem Marke verwandte abnorme Beschaffenheit des Protoplasmas, eine gewisse myelinische Entartung, und diese Teile des Zelleibes würden die Markscheidenfärbung besonders festhalten. Diese Frage muss noch unbeantwortet gelassen werden, denn es könnten auch Pigmente sein, die diese Bilder hervorrufen, selbst wenn auch mit anderen Färbungen keine Pigmente in unseren Schnitten zu finden sind; denn die Markscheidenfärbung ist eben keine elektive Methode für die Markscheiden allein. Kernteilungsfiguren konnten in keinem Präparate nachgewiesen werden.

Nicht an allen Ganglienzellen können wir Fortsätze sehen. In nach Weigert, Bielschowsky oder Cajal gefärbten Schnitten treten sie zuweilen deutlicher hervor.

Fassen wir jetzt die Nervenfasern genauer ins Auge, so finden wir weitaus den grössten Teil der Geschwulst aus marklosen, untermischt von wenigen markhaltigen Nervenfasern bestehend. Die zuletzt genannten liegen isoliert im Tumor zerstreut, abgesehen von einigen breiteren markführenden Nervenfaserbündeln. Mehrfach sind die Markscheiden durch varicöse Anschwellungen in ihrem ganzen Verlaufe gekennzeichnet.

Die Achsenzylinder konnten nur partiell dargestellt werden. Man sieht zwar in den nach Cajal oder Bielschowsky behandelten Präparaten schwach tingierte Nervenfortsätze, doch ist dieser unbefriedigende Nachweis wahrscheinlich dem Umstande zuzuschreiben, dass das für diese Methoden verwandte Material zuerst längere Zeit in Formol gehärtet wurde und dadurch vielleicht die Färbbarkeit nach diesen spezifischen aber nicht immer zuverlässigen Methoden abgenommen hat.

Die Nervenfasern sind begleitet von einer Schwannschen Scheide, deren Kerne in grosser Zahl als längliche und ovale blasige Gebilde die Nervenfasern in kurzen Abständen begleiten.

Überall zwischen die Nervenfasern und Faserbündel ist ein lockeres Bindegewebe eingefügt mit mehr rundlichen und schwächer gefärbten Kernen. In dem perineuralen Gewebe liegen überall grosse runde Mastzellen eingestreut, die bei entsprechender Färbung ausgesprochen Metachromasie zeigen.

Eine weitere Zellart in unserem Tumor sind die zahlreichen Plasmazellen, die vorwiegend in der Nähe von Gefässen, aber auch sonst einzeln zerstreut sind. Beide Zellarten sind leicht zu finden in Schnitten, die mit Kresylviolett und polychromem Methylenblau gefärbt sind. Fettzellen mit Sudan III schon bei schwacher Vergrösserung stark hervortretend, liegen in grossen Gruppen zusammen sowohl im Zentrum als auch an der Peripherie der Geschwulst. An dieser Stelle fallen auch noch zahlreiche lymphoide Zellen, zu kleinen Haufen gruppiert, auf, kleine intensiv gefärbte Rundzellen lymphocytärer Natur. Es ist ihnen wohl kaum eine andere Bedeutung zuzumessen, als dass es sich um kleine Entzündungsherdchen handelt. Diese Frage wäre vielleicht kurz zu streifen. Poll, der Bearbeiter der Nebennierenentwicklung in Hertwigs Handbuch macht (S. 588, B. III) darauf aufmerksam, dass die embryonalen Vorstufen der sympathischen Ganglienzellen (Sympathoblasten) den Lymphocyten sehr ähnlich seien und hält es für möglich, dass sie z. B. in versprengten Nebennierenkeimen damit verwechselt worden seien. Diese Möglichkeit kommt hierbei kaum in Betracht. Die Rundzellen sind in Haufen von Hunderten angeordnet, nicht zerstreut wie die Ganglienzellen im Tumor, sie tragen alle Charaktere von Lymphocyten, und nie finden sich Übergänge in Ganglienzellen, was bei dem Vor-

handensein von Ganglienzellenvorstufen in einem solch ganglienzellenreichen Tumor zu erwarten wäre.

Die Blutgefässe sind hauptsächlich auf die Peripherie der Geschwulst verteilt und werden gegen das Zentrum hin spärlicher. Einzelne Blutgefässe besitzen eine ziemlich dicke Muskularis.

Mit ein paar Worten wäre noch der Nebenniere selbst zu gedenken. Sie zeigt einen durchaus typischen Bau. Ringsum ist sie von Rindensubstanz überkleidet, die meist die Dreischichtung erkennen lässt, und im Innern liegt eine durchaus wohlentwickelte Marksubstanz, die der Quantität nicht hinter anderen Nebennieren zurückbleibt.

Es wurden eine Reihe von Schnitten angelegt, um die feineren Verhältnisse der Beziehungen von Geschwulst zur Nebenniere zu erkennen. Wie schon oben erwähnt, dringt der Tumor von der medialen Seite her keilförmig in die Nebennierensubstanz hinein. Überall finden wir bei diesem Eindringen mikroskopisch in der Tumorkapsel oder den äusseren Schichten kleine Partikel Nebennierenrindengewebe zerstreut, wie wenn sie der Tumor bei seinem Eindringen mitgenommen hätte. Auf diesem ganzen Weg grenzt der Tumor sich stets von der Nebenniere scharf ab, die überall mit einer Rindenschicht gegen den Tumor zu abschliesst, wenn schliesslich auch die Spitze des Keils nahe an die Markschicht heran kommt, so lässt sich doch ein direkter Zusammenhang nirgends feststellen.

Habe ich so versucht, einen Überblick über die Histologie unseres Tumors zu geben, so bedarf es zur Begründung der Diagnose Ganglioneurom keiner grossen Erörterungen. Die Diagnose ist gestützt auf den beschriebenen Befund; der Tumor setzt sich in der Hauptsache aus Ganglienzellen und Nervenfasern zusammen. Dass es sich um eine Neubildung handelt, bedarf nach der Grösse und Sitz keines weiteren Beweises. Eine einfache Fehlbildung in dem Sinne einer einfachen Gewebsverlagerung (Choristom) muss nach der ganzen Ausdehnung und Zusammensetzung der Neubildung abgelehnt werden; wir müssen sie als ein echtes Blastom und daher nach dem Aufbau als ein Ganglioneurom (Neuroma ganglionare, Neuroganglioma) bezeichnen.

Gerade in den letzten Jahren hat die Zahl dieser seltenen Tumoren in der Literatur zugenommen, und es sind bis jetzt einschliesslich dieses Falles 34 Ganglioneurome bekannt.

Die tabellarische Zusammenstellung, die ich hier angefügt habe, gibt Aufschluss über verschiedene Gesichtspunkte dieser Geschwulstart. Bei der Zusammenstellung ist im wesentlichen den Angaben von Braun gefolgt worden unter Hinzufügung der seitdem noch bekannt gewordenen Fälle (siehe Tabelle Seite 12 u. 13).

Autor:	publiziert:	Alter	Geschlecht	Lokalisation:	solitär oder multipel	Metastasen	vermutlicher Ausgangspunkt
1. Busse	V. A. Bd. 150 1897	4 J.	♂	l. neben der Wirbelsäule, retroperitoneal, 8.—12. Rippe.	solitär	—	Nervus sympathicus oder Nebennierenmark?
2 Fabris	1903	4 J.	♀	linke Nebenniere	„	—	Mark der Nebenniere.
3. Kredel-Beneke	?	5 J.	♀	multipel im subkutanen Gewebe über den ganzen Körper	multipel	infiltrierend. Wachstum in Umgebung	Sympathisch. Nervensystem?
4. Ohse	1906	5 J.	♂	l. Nierengegend, retroperitoneal (grosser Tumor)	solitär	—	Grenzstrang des Sympathicus
5. Braun	1908	$6^1/_2$ J.	♀	l. Nierengegend, retroperitoneal (grosser Tumor)	„	—	„ „ „
6. Rosenbach (resp. Beneke)	1901	10 J.	♀	Oberbauchgegend, retroperitoneal (grosser Tumor)	—	Sarkommetastasen in region. Lymphdrüsen	Ganglion semilunare des Sympathicus
7. Glinski	1906	10 J.	♀	hinter d. l. arter. carotis am Halse	solitär	—	I. Halsganglion des Nervus sympathicus
8. Knauss	1898	11 J.	♀	über die Haut des ganzen Körpers verteilt	multipel	—	Sympathisches Nervensystem.
9 Oberndorfer	1907	12 J.	♀	linke Nebenniere	solitär	—	Nebennierenmark.
10. Falk	1907	16 J.	♀	retroperit., gross. Tumor unterh. d. l. u. z. T. d. recht. Leberlappens	„	infiltrierend. Wachstum in Umgebung	Ganglion semilunare des Sympathicus.
11. Miller	1908	16 J.	♀	retroperitoneal zwischen Wirbelsäule und linker Niere.	—	Metastasen in regionären Lymphdrüsen	Ganglion coeliacum des Sympathicus.
12. Cripps und Williamson	1899	21 J.	♀	retroperitoneal, Vorderfläche des Kreuzbeins	solitär	—	Sympathisches Nervensystem.
13. Chiari	1898	22 J.	♀	Vorderfläche des Kreuzbeins	„	—	„ „
14. Benda	1904	? jugendl. Individuum	?	rechte Halsseite, mit nerv. vagus innig verwachsen	„	—	Nervus vagus.

15. Beneke (2 Fälle — einer v. Rosenbach)	1901	25 J.	♀	grosser Tumor, vorne dem Kreuzbein aufsitzend	solitär	—	Sympathisches Nervensystem.
16. Axel Key	1879	31 J.	♂	linker Nasenflügel	„	—	l. nerv. infraorbitalis.
17. Woods	1906	32 J.	♂	Regio submaxill. et retromandib. dextr.	„	—	I. Halsganglion des Sympathicus.
18. Loretz	1870	35 J.	♀	l. 2.—3. Brustwirbel, retropleural	„	—	Sympathisches Brustganglion.
19. Schmidt, M. B.	1899	37 J.	♂	zwischen linker Niere u. Nebenniere, retropleural	„	—	Plexus suprarenalis des Sympathicus.
20. Glokner	1902	38 J.	♀	lks. von der Wirbelsäule, dritter Lendenwirbel, retroperitoneal	„	—	Grenzstrang des Sympathicus.
21. Haenel	1899	46 J.	♂	Dura mater (Gegend d. r. fissura orbit. super.)	„	—	Zentralnervensystem?
22. Brüchanow	1899	65 J.	♀	linke Nebenniere	„	—	Nebennierenmark? N. d. Autor Sympathicuselemente auf der Rinde der Nebennieren.
23. Weichselbaum	V. A. Bd. 85 1899	76 J.	♂	linke Nebenniere	„	—	Nebennierenmark.
24. Borst	1897	?	?	grosser Tumor, subpleural zwisch. Rippenansatz u. Wirbelsäule	„	—	Sympathisches Brustganglion.
25.} 26.} Ribbert				Nebennieren	„	—	Nebennierenmark.
27. Oelsner	1908 1. XII.	20 J.	♀	linke Nierenkapsel, grosser retroperitonealer Tumor	„	—	Sympathicus.
28. Schmincke	1909	17 J.	♂	Gehirn	„	—	Gehirn.
29. Risel	1909	20 J.	♀	Ganglion Gasseri u. Hirnnerven	multipel	—	Anlage des Ganglion Gasseri und Hirnnerven (Entwicklungsstörung.
30. Hagenbach	1909	38 J.	♂	Kniegelenksgegend	solitär	—	Sympathisches Nervensystem.
31. Marchand	1907	56 J.	♂	Ganglion Gasseri	„	—	Hirnnerv.
32. Verocay	1908	18 J.	♀	Hirn- und Rückenmarks- und cerebrospinale Nerven	multipel	—	Kongenitale Entwickelungsanomalien, (liegengebliebene indifferente Zellen).
33. Jacobsthal	1909	8 J.	?	Ganglion coeliacum	—	Metastasen in Leber	Sympathicus.

Wir sehen, dass die Träger solcher Neubildungen in der Mehrzahl dem jugendlichen Alter angehören; von den 34 Fällen ist in 30 das Alter angegeben. Zwanzig hatten ein Alter von unter 30 Jahren. Was das Geschlecht angeht, so stellt das weibliche das Hauptkontingent. Unter 29 bekannten Fällen sind nur 11 männliche und 18 weibliche Individuen; doch kann bei der geringen Zahl der Beobachtungen noch nicht auf eine besondere Prädisposition geschlossen werden. Über die jeweilige Lokalisation dieser Tumoren finden wir 10 mal die Nebenniere oder deren unmitelbare Nähe, 7 lagen retroperitoneal unterhalb der Nieren, 3 retroperitoneal im kleinen Becken, 3 lateral am Halse, 2 in der Brusthöhle retropleural-lateral von der Wirbelsäule, je einer an der Dura mater und am linken Nasenflügel. Das Gehirn und das Ganglion Gasseri waren in je zwei Fällen Sitz von Ganglioneuromen, je einmal wurden sie im Rückenmark und Kniegelenk beobachtet.

Vier Autoren (Kredel, Knauss, Risel und Verocay) konnten Ganglioneurome multipel (über die Haut im subkutanen Gewebe) verbreitet sehen; in allen anderen 30 Fällen war nur ein Tumor vorhanden.

Was den vermutlichen Ausgangspunkt der Ganglioneurome angeht, so darf wohl mit Sicherheit gesagt werden, dass derselbe in der grössten Anzahl der Fälle in dem sympathischen Nervensystem zu suchen ist; nur einmal war die Geschwulst in direktem Zusammenhange mit dem N. vagus und einmal mit der Dura mater; in 2 Fällen war der Ausgangspunkt Hirn und Rückenmark. Den mit der Dura mater verwachsenen Tumor hat Haenel beschrieben, und Ribbert hat den mit der Dura zusammenhängenden Tumor als von einem Derivat des Zentralnervensystems ausgegangen betrachtet.

In der Regel sind die Ganglioneurome als gutartige Geschwulst aufzufassen; wie die Statistik zeigt, waren nur 2 derselben infiltrierend in die Umgebung gewuchert, und in 3 weiteren Fällen waren sogar Metastasen aufgetreten. Oelsner hat diese beiden von Beneke und Miller publizierten Fälle als sogenannte »pathologisch-anatomische Unica« auf eine Stufe zu stellen gesucht. Es dürfte jedoch zwischen beiden Fällen ein grosser Unterschied insoferne bestehen, als bei Beneke der primäre Tumor sarkomatös entartet war und sarkomatöse Metastasen in den regionären Lymphdrüsen setzte, während bei Miller die Metastasen in den Lymphdrüsen denselben histologischen Aufbau aus Ganglienzellen und Nervenfasern, wie das primäre Ganglioneurom zeigten. Es hat demnach dieses Ganglioneurom als histioide Geschwulst metastasiert.

Es erübrigt noch auf einen im Anfangsteile dieser Arbeit angeführten Punkt zurückzukommen. Beneke sagt z. B., dass man bei derartigen

Tumoren entgegenhalten könnte, es läge ja gar kein Tumor vor, sondern es würde sich um eine Hyperplasie etwa eines Sympathicusganglions handeln. In der sehr ausführlichen Arbeit Benekes, auf die hier verwiesen werden soll, sind zahlreiche Kriterien als Anhaltspunkte einer blastomatösen Neubildung aufgezählt; hierher würden gehören die Wachstumssteigerung der Ganglienzellen — viele 2-, 3-, 4- und mehrkernige, auffällige Form- und Grössenunterschiede dieser Zellen, ferner deren unregelmässige Anordnung, verschiedene Stadien regressiver Metamorphosen usw.

Für unseren Fall kommt diese Frage weniger in Betracht, da aus der ganzen Darstellung hervorgeht, dass es sich nur um einen Tumor handeln kann.

Da das Bindegewebe in vielen Ganglioneuromen sehr reichlich vorhanden war, haben Borst, Klebs und Falk behauptet, dass neben den Ganglienzellen auch andere Elemente primär an der Wucherung sich beteiligen und sprachen deshalb von einer »Holoblastose« und reihten die Ganglioneurome unter die Mischgeschwülste ein. Im Gegensatze hierzu hält Beneke die Zunahme des Bindegewebes und anderer Zellen bindegewebiger Abkunft nur für eine physiologische Begleiterscheinung. In unserem Falle scheint mir nach den quantitativen Verhältnissen der Tumorzusammensetzung die Benekesche Auffassung der Sachlage gerechter zu sein.

Zum Schlusse sei es mir gestattet, noch auf die Frage der Genese unserer Neubildung einzugehen und dabei den einen von Ribbert beschriebenen ähnlichen Tumor der Nebenniere zu vergleichen.

Ribbert schreibt darüber in seiner Geschwulstlehre (1904): »Es handelte sich um eine 5 cm lange und 2 cm dicke Geschwulst. An der Peripherie fanden sich ringsum an vielen Stellen kleinere und grössere Abschnitte von der Nebenniere, teils der Geschwulst nur aufsitzend, teils in sie hineinragend — oder ganz von ihr umschlossen. Offenbar war also die Neubildung im Innern des Organs entstanden und hatte es auseinandergedrängt.« Eine gewisse Ähnlichkeit mit unserem Tumor besteht darin, indem auch der Ribbertsche Fall einen sehr engen Zusammenhang von Geschwulst und Nebenniere zeigte; jedoch war unser Tumor im wesentlichen ausserhalb der Nebenniere und nur mit einem Teile ragte er in deren Substanz hinein. Diese merkwürdige Lokalisation in unserem Falle gewinnt erst ihre rechte Bedeutung, wenn wir die Entwicklungsgeschichte der Nebenniere uns vergegenwärtigen. Wie bekannt, stehen heute die Mehrzahl der Forscher auf dem Standpunkt, dass sich die (menschliche) Nebenniere aus zwei differenten

Anteilen entwickelt; dem ursprünglichen Rindenanteil, charakterisiert durch die Lipoidkörner und dem Mark, zusammengesetzt aus Phäochromzellen und sympathischen Ganglienzellen. Das Mark in seinen beiden Teilen ist ektodermaler Natur und stammt vom Sympathicus ab und dringt im Laufe der embryonalen Entwickelung in Etappen in die Rindensubstanz ein, um schliesslich völlig von ihr umgeben als Marksubstanz zu persistieren. Die einzelnen Stadien dieses Vorganges sehen wir als endgültige Dauerzustände in den verschiedenen Teilen der Wirbeltierreihe.

Es liegt nun die Vorstellung sehr nahe, dass durch eine Störung dieses embryonalen Eindringungsvorgangs ein Teil der Sympathicusbildungssubstanz auf der Wegstrecke liegen geblieben ist. Dafür wäre noch besonders das Eindringen der Geschwulst gerade an der Medialseite der Nebenniere zu verwerten. Und es ist andererseits eine durch viele Beobachtungen belegte Erfahrung, das besonders verlagerte Gewebskeime zur Blastombildung disponieren; sodass wie in unserem Falle gerade die ausserhalb der Nebenniere liegen gebliebenen Sympathicuselemente blastomatös wurden, während der in das Innere normal eingedrungene Anteil in physiologischer Weise zum Mark ausreifte.

Dass von diesem Sympathicusanteil nur Ganglienzellen und Nerven sich geschwulstmässig entwickelten, während phäochrome (chromaffine) Zellen sich im Geschwulstaufbau nicht nachweisen liessen, wäre durchaus nicht auffallend, da wir Beispiele von einseitiger blastomatöser Entwickelung von Keimgeweben so mannigfach kennen, zudem Geschwülste aus chromaffinen Zellen nur äusserst selten beobachtet sind.

Gerade das besondere topographische Verhalten der Geschwulst in unserem Falle auch im Vergleich mit der Ribbertschen Beobachtung gibt dem Fall ein über das kasuistische hinausgehendes allgemeines Interesse, weil er den Gedanken einer Entwickelungsstörung für formale Genese so ausserordentlich wahrscheinlich macht.

Literatur:

1. Axel Key. Neuroganglioma verum peripher. Hygiea 1879, Referat in Virchow-Hirschs Jahresber. 1888, Bd. I, S. 299.
2. Benda. Fall von Ganglioneurom d. N. vagus. Verhdlgn. d. deutschen pathol. Gesellschaft 1904. Heft 1, S. 266.
3. Beneke. Zwei Fälle von Ganglioneurom. Ziegl. Beiträge, Bd. 30, 1901. S. 1.
4. Borst. Verhdlgn. d. phys. med. Gesellschaft in Würzburg vom 28. X. 1897 — Referat in d. Berliner klin. Wochenschrift. 1897, S. 1063 u. Geschwulstlehre 1902.
5. Braun, K. Über Ganglioneurome. Resektion und Naht der Bauchaorta. Arch. f. klin. Chirurgie Bd. 86, 3. Heft.

6. Brüchanow. Zur Kenntnis d. primären Nebennierengeschwülste. Zeitschr. f. Heilkunde Bd. 20, S. 40.
7. Busse. Ein grosses (Neuroganglioma) Neuromaganglio-zellulare d. Nerv. sympathicus. Virch. Archiv Bd. 150 u. Kredel, Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie Bd. 67, S. 239.
8. Chiari. Verhdlgn. d. Naturforscherversammlg. Düsseldorf 1898.
9. Cripps u. Williamson. (Retroperitoneal Tumour connected with the sacral Plexus). Brit. med. Journal 1899, II, S. 10.
10. Fabris. Contributo alla conoscenza dei ganglioneuromi del sistema nervoso simpatico. Arch. p. l. sc. med. 27, 1903.
11. Falk. Untersuchungen an einem wahren Ganglioneurom. Ziegl. Beiträge Bd. 40, 1907, 2 Fälle.
12. Glinski. Über Ganglioneurome nebst Beschreibg. eines Falles. Referat im Zentralblatt f. Chirurgie 1906 (Nr. 44).
13. Glockner. Über einen Fall von Neuroma verum amyelinicum d. Bauchssympathicus. Arch. f. Gynäcolog. 1902, Bd. 63.
14. Hagenbach. Ganglioneurom d. Kniegelenksgegend. D. Zeitschr. f. Chirurgie 1909, 49. Bd.
15. Haenel. Beitrag zur Lehre zu den aus Nervengewebe bestehenden Geschwülsten. — Neuroganglioma verum myelinicum. Arch. f. Psychiatrie Bd. 31, 1899, S. 491.
16. Jacobsthal. Diskussion z. Vortrag von Risel, Verh. d. d. path. Ges. 1909.
17. Kaufmann. Lehrbuch d. speziellen Pathologie 1908.
18. Knaus. Zur Kenntnis der echten Neurome. Virch. Arch. Bd. 153, S. 29.
19. Kredel u. Beneke. Über Ganglioneurome und andere Geschwülste des peripheren Nervensystems. Deutsche Zeitschrift f. Chirurgie Bd. 67, S. 239.
20. Loretz. Ein Fall von gangliösem Neurom. Virch. Arch. Bd. 49, S. 435, 1870.
21. Marchand. Beitr. z. Kenntnis d. Geschwülste d. Gangl. Gasseri, Festschr. f. Rindfleisch 1907.
22. Miller. Fall von metastasierendem Ganglioneurom. Virch. Arch. Bd. 191, S. 41.
23. Oberndorfer. Zur Frage der Ganglioneurome. Ziegl. Beiträge Bd. 41, 1907, S. 269.
24. Oelsner, L. Ein Fall von retroperiton. Ganglioneurom. Münch. med. Wochenschr. 1. XII. 1908.
25. Ohse. Das retroperiton. Ganglioneuroma. Bruns Beiträge f. Chirurgie Bd. 50, 1906, S. 667.
26. Ribbert. Zwei Ganglioneurome in d. Nebenniere, Geschwulstlehre S. 322, 1904.
27. Risel. Über multiple Ganglioneurome d. Gasserschen Ggln. u. d. Hirnnerven. Verhdlgn. d. d. path. Ges. 1909.
28. Rosenbach. Verhdlgn. d. deutsch. Gesellsch. f. Chirurgie 1882, Bd. 1, S. 134.
29. Schmincke, A. Beitr. z. Lehre d. Ganglioneurome. Ziegl. Beitr. Bd. 47, 1909.
30. Schmidt, M. B. Über ein ganglienzellenhaltiges wahres Neurom d. Sympathicus. Virch. Arch. Bd. 155, 1899.
31. Vorocay. Multiple Geschwülste als Systemerkrankg. am nervösen Apparat. Festschr. f. Chiari 1908.
32. Wechselbaum. Gangliöses Neurom d. Nebenniere. Virch. Arch. Bd. 85, S. 554, 1881.
33. Wegelin. Über ein Ganglioneurom d. Sympathicus. Zieglers Beitr. 1909, Bd. 46.
34. Woods. Ganglioneurom d. rechten Halssympathicus. Prager med. Wochenschrift 1906, S. 646.



Lebenslauf.

Geboren am 28. Januar 1883 als Sohn des Kaufmannes G. V. Hook aus Viernheim (Hessen) besuchte ich vom 6.—10. Lebensjahre die heimatliche Volksschule. Mit 10 Jahren trat ich dann in Mannheim in die Mittelschule ein und machte im Sommer 1902 die Reifeprüfung am dortigen Realgymnasium. Hierauf widmete ich mich dem Studium der Medizin und legte auf der Universität Heidelberg im 6. Semester die ärztliche Vorprüfung ab. Im 7. Semester studierte ich in Berlin, im 8. in Kiel. Im 9. Semester kehrte ich wieder nach Heidelberg zurück und bestand im Sommer 1908 das ärztliche Staatsexamen. Von Septbr. bis 1. Januar 1909 war ich als Medizinalpraktikant am patholog. anatom. Institut der Universität in Heidelberg tätig.

Für die freundliche Überlassung und liebenswürdige Unterstützung bei der Abfassung der vorliegenden Arbeit sage ich noch an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. Ernst und besonders Herrn Dr. Schneider meinen aufrichtigsten Dank.





DRUCK von CARL RITTER, G. m. b. H.
WIESBADEN.